

Consumo de cafeína en pacientes psiquiátricos crónicos: efectos y mecanismos farmacológicos.

Arnold Kruger.

The University of British Columbia.

Se describe el consumo y efecto de la cafeína como droga psicoactiva en grupos de pacientes psiquiátricos crónicos ingresados. El consumo y abuso de cafeína se asocia etiológicamente a diversos trastornos psiquiátricos, sus mecanismos de acción se examinan en relación a la ansiedad, ansiedad neurótica, psicosis y esquizofrenia, intoxicación por cafeína y dependencia a la cafeína. Se postula que los efectos nocivos pueden venir provocados por la interacción de cafeína con los fármacos psicotrópicos frecuentemente prescritos. Se discute un posible modelo explicativo del abuso de cafeína.

Se sugiere un aumento en la educación pública sobre los potenciales problemas de salud asociados al consumo de cafeína, y se recomienda más control de la cafeína en el entorno psiquiátrico.

La cafeína (1,3,7-trimetilxantina), el ingrediente activo del café, está presente en muchas comidas y bebidas y es la droga psicoactiva más popular en el mundo (Glass, 1994; Palfai y Jankiewicz, 1991). Está presente en más de 60 especies de plantas del mundo y probablemente se ha utilizado por sus efectos sobre el sistema nervioso central desde el periodo paleolítico (Barone y Roberts, 1984). Frecuentemente es autoadministrado en la casi omnipresente forma de café y té, cacao, chocolate y refrescos. Es la droga psicoactiva más aceptable socialmente y ostensiblemente la menos perjudicial consumida por el hombre. Se ha utilizado con fines medicinales en la apnea infantil, el acné, la terapia cardiológica y las migrañas; y más recientemente como adyuvante en muchos remedios para el dolor, el control del peso, el alivio de las alergias y la ausencia de alerta (Barone y Roberts, 1984).

La cafeína también tiene importantes efectos farmacológicos en muchos sistemas corporales, algunos de los cuales se han implicado en la etiología y el mantenimiento de trastornos psiquiátricos como la ansiedad neurótica y el trastorno por crisis de angustia así como la exacerbación tanto de la ansiedad como de los estados depresivos crónicos (Christensen y Burrows, 1990; Greden, 1974; Haleem, Yasmeeen, Haleem, y Zafar, 1995). Strain, Mumford, Silverman y Griffiths (1994) definieron el

Síndrome de Dependencia a la Cafeína, basándose en el hallazgo de que algunos adultos mostraban un número suficiente de Criterios DSM-IV para la Dependencia de Sustancias (American Psychiatric Association, 1994, p. 181) que justificaba el diagnóstico de dependencia similar a los síndromes de dependencia de sustancias de otras drogas. Es decir, en su muestra los sujetos mostraban intoxicación, tolerancia, síndrome de abstinencia, esfuerzos persistentes para reducir el consumo de la droga y el consumo continuado de la sustancia a pesar de ser conscientes de los efectos nocivos.

Está bien establecido que la cafeína es un antagonista competidor de los receptores de adenosina, desplazando los ligandos receptores de adenosina de los lugares de unión en áreas tan dispares como la circulación periférica y el córtex cerebral, y que este puede ser el mecanismo principal por el cual provoca efectos estimulantes en los consumidores (Holzman, Mante y Minneman, 1991; Mester, Toren, Mizrachi, Wolmer, Karni y Weizman, 1995).

Los efectos generales de la adenosina como neurotransmisor del cerebro y el cuerpo, es inhibidor y depresivo, antagoniza los efectos mediante la cafeína y resultan en una red de estimulación de los sistemas involucrados. Así, la inhibición de adenosina de la liberación de nore-

pinefrina en el sistema nervioso simpático se invierte, y aumentan tanto la liberación de norepinefrina como la tasa de activación espontánea de las neuronas noradrenérgicas. Este y otros efectos estimulantes del antagonismo de adenosina de la cafeína como la estimulación cardíaca, aumento de la tensión arterial, reducción de la movilidad intestinal (Snyder, 1984)- pueden provocar un estado clásico de estimulación simpática en el que las reservas corporales se movilizan para luchar o huir.

Este exceso de actividad en un paciente ingresado que no tiene opciones de luchar ni volar produce sistemáticamente nerviosismo, falta de aliento, excitación, y diuresis. En una palabra, ansiedad (Ratliff-Crain y Kane, 1995; Stavric, 1988). De hecho, De Freitas y Schwartz (1979) reportaron que el consumo crónico de cafeína creaba ansiedad y tensión clínicamente significativas que realmente podían reducirse disminuyendo el consumo de café. Searle (1994) ha documentado recientemente un aumento significativo de la alteración de conducta entre adultos con retraso mental institucionalizados provocados con cafeína tras el síndrome de abstinencia, mientras Shisslak, Beutler, Scheiber, Gaines, Wall y Crago (1985) hallaron que a los pacientes psiquiátricos ingresados a los que se suministraba café con cafeína se les prescribía dosis de fenotiazinas significativamente superiores que las prescritas a los pacientes que recibían café descafeinado. Los autores sugieren que 'la presencia de cafeína puede haber intensificado la agitación o excitación inicial, lo que conlleva que los médicos prescriban dosis superiores de fenotiazinas' (p. 41). También se ha informado (Rosenquist, McCall, Farah y Reboussin, 1994) de que la cafeína prolonga los ataques de la terapia electroconvulsiva, mientras no contribuye a los resultados terapéuticos.

Al menos siete de los criterios diagnósticos DSM-IV del trastorno por crisis de angustia los comparten la Intoxicación por Cafeína y los Trastornos relacionados con la Cafeína: nerviosismo, rubor facial, alteración gastrointestinal, espasmos musculares, taquicardia o arritmia, parestesias y sudoración (American Psychiatric Association, 1994, pp. 213-214). También se ha sugerido que los pacientes con trastornos de ansiedad pueden mostrar una sensibilidad aumentada a la cafeína. Bruce y

Lader (1989) informaron de seis estudios de casos de pacientes diagnosticados de Trastorno de Ansiedad Generalizada o Trastorno por Crisis de Angustia en los que la abstinencia de cafeína mejoraba los síntomas hasta el punto de que cinco de los seis pacientes ya no requerían medicación ansiolítica, y el sexto necesitaba un dosis muy reducida. Es importante remarcar que en un caso, el trastorno de ansiedad generalizada con crisis de ansiedad se mantuvo con un consumo diario de café de solo dos tazas. Con la abstinencia se obtuvo la remisión completa. Todas las mejorías se mantuvieron en el seguimiento de 6-12 meses y todos los pacientes informaron del retorno de los síntomas de ansiedad cuando se les administró 'dosis de provocación' de cafeína.

Otro mecanismo por medio del cual la adenosina tiene un efecto inhibitorio sobre el sistema nervioso central es a través de su inhibición presináptica de la liberación de dopamina de los sinaptosomas (Michaelis, Michaelis y Myers, 1979). Si la cafeína también antagoniza su efecto, entonces la liberación de dopamina en el sistema nervioso central puede verse crónicamente aumentado por el consumo crónico de cafeína (Waldeck, 1971). Este exceso de dopamina puede contribuir a alguno de los efectos psicotrópicos negativos vistos en la intoxicación por cafeína y en la dependencia a la cafeína. Dada la similitud de muchos síntomas de la esquizofrenia (en la que el exceso de dopamina está bien establecido) y la intoxicación por cafeína, es de esperar que el consumo excesivo de café entre los pacientes psiquiátricos ingresados pueda contribuir al mantenimiento e incluso a la exacerbación de su sintomatología psicótica (Hyde, 1990). Mikkelsen (1978) fue más lejos y sugirió un modelo de estrés por el cual los estados psicóticos podían ser iniciados mediante el consumo de grandes cantidades de cafeína. Considerando que el sistema de transmisión dopaminérgico en el cerebro esquizofrénico puede ser anormal, se sugirió que las propiedades agonistas dopaminérgicas de la cafeína pueden 'supersensibilizar y vulnerar el sistema, precipitando la psicosis' (p. 734).

Un ejemplo ilustrativo presentado por Stillner, Popkin y Pierce es el caso de un varón normal involucrado en una carrera de trineo tirado por un perro de Alaska

que, tras consumir aproximadamente 1000 mg de cafeína para permanecer despierto (aproximadamente el contenido de cafeína de 10 tazas de café), experimentó síntomas muy parecidos a algunos de los observados en estados esquizofrénicos: “Le empezaron a temblar las manos, y experimentó un pronunciado zumbido en los oídos. Percibía que su linterna frontal no emitía más que una estrecha banda de luz. El ascenso de una larga colina le pareció ‘una llanura acribillada de estrellas blancas’. Le sobrevino vértigo, y volcó dos veces del trineo en un breve intervalo. Dudó de si estaba realmente en una carrera y temió estar solo” (p. 855).

Estos síntomas son consistentes con el delirio y también imitan algunos de los aspectos de un estado psicótico general: ilusiones ópticas y alucinaciones, niveles de conciencia alterados, desorientación, desrealización, y deterioro de la memoria reciente. En ausencia de un efecto fisiológico claro como factor precipitante, la manifestación de estos síntomas puede conllevar un diagnóstico de Trastorno Psicótico Breve (American Psychiatric Association, 1994, p. 302). Vainer y Chouinard (1994) presentaron el ejemplo de un paciente esquizofrénico crónico que experimentó una “exacerbación aguda de los síntomas psicóticos, la aparición brusca de activación, y rigidez generalizada cuando tomó clozapina con café con cafeína” (p. 284). Los episodios psicóticos agudos no aparecieron cuando el paciente tomó clozapina con café descafeinado o agua.

Otra explicación de cómo el consumo de cafeína puede tener un efecto negativo sobre el bienestar psicológico es mediante su antagonismo competitivo para el diazepam en las áreas de ligación del sistema nervioso central (Kaplan, Tai, Greenblatt y Shader, 1990). Este modelo sugiere que, si la cafeína bloquea in vivo las áreas de ligación para las benzodiazepinas, entonces, si se ingiere café en cantidad suficiente mientras se recibe terapia con benzodiazepinas, los efectos tranquilizantes pueden invertirse, provocando la inducción de ansiedad en lugar de la tranquilización esperada. Sabemos que los pacientes psiquiátricos consumen grandes, y no controladas, cantidades de café (Dalby y Williams, 1989; De Freitas y Schwartz, 1979; Furlong, 1975) mientras toman

simultáneamente muchas más medicaciones antipsicóticas y ansiolíticas que la población general. Por lo tanto, este efecto ansiógeno postulado resultante de la combinación de café con las benzodiazepinas prescritas puede tener graves consecuencias en los centros psiquiátricos. De igual modo, el uso de hipnóticos sedantes en el turno de noche de los hospitales puede verse seriamente comprometido por el consumo de cafeína del paciente como estimulante: los efectos terapéuticos de la medicación pueden ser contrarrestados por los efectos estimulantes de la cafeína (Greden, 1974). También es extensamente conocido (Dalby y Williams, 1989; Vainer y Chouinard, 1974) que los pacientes psiquiátricos utilizan la cafeína como antídoto de la sedación y el retraso psicomotor producidos por los neurolépticos comúnmente utilizados.

Se ha observado que el café y varios de los fármacos antipsicóticos de uso corriente en el entorno psiquiátrico reaccionan juntos in vitro y forman un precipitado insoluble (Hirsch, 1979). Si esta interacción ocurriera in vivo, provocaría un decremento en la absorción tanto de la cafeína como de los fármacos antipsicóticos y posiblemente causaría exacerbaciones de los síntomas psicóticos al ser los efectos del fármaco menores de los predichos según la dosis prescrita. Koczapski, Paredes, Kogan, Ledwidge y Higenbottam (1988) sugirieron que ‘existe una necesidad urgente de investigar las relaciones entre el consumo de cafeína y la absorción de los fármacos psicotrópicos’ (p. 343). Además, Rush, Higgins, Bickel y Hughes (1994) indicaron que el consumo de cafeína generalmente atenúa en adultos sanos los efectos conductuales tanto auto-informados como los observados de lorazepam.

Kuribara (1994) halló que la combinación de cafeína con metanfetamina o cocaína potenciaba los efectos agudos estimulantes de ambas (p. 933), Dalessio (1994) informó de que la cafeína sinérgicamente intensificaba la eficacia de analgésicos como la aspirina y el acetaminofeno, y Carillo, Jerling y Bertilsson (1995) argumentaron que ‘la cafeína y la clozapina podrían inhibir el mutuo metabolismo produciendo una potenciación concomitante de sus efectos’ (p. 376) Un estudio de Mester y col. (1995) con pacientes con trastorno bipolar exploró el efecto que la propiedad diurética de la cafeína provoca sobre la reten-

ción de litio. Los resultados sugieren que en pacientes mantenidos con litio que consumen mucha cafeína (por lo menos cuatro tazas de café al día) 'la interrupción brusca del consumo de cafeína provoca un aumento significativo (24%) de los niveles de litio en sangre. Por lo tanto, la abstinencia de cafeína puede producir toxicidad por litio en pacientes mantenidos en altos niveles de litio basal en sangre' (p. 349), La toxicidad por litio puede provocar confusión mental, estupor, crisis y arritmias cardíacas. Amenaza potencialmente la vida, por lo que esta interacción debería ser investigada más a fondo.

Además, los pacientes psiquiátricos necesitan dormir, y los efectos insomnes de la cafeína son bien conocidos (Dews, 1982). Algunos pacientes sensibles a la cafeína pueden sufrir insomnio incluso por los niveles inferiores de cafeína de las bebidas con cola o el chocolate (Anch, Browman, Mitler y Walsh, 1988). Incluso las dosis normales de cafeína (300 mg., o tres tazas de café) han demostrado reducir el sueño de ondas lentas en la primera parte de la noche, mientras aumentan el sueño de movimientos rápidos de los ojos en la última parte de la noche (Nicholson y Stone, 1980). Este efecto, junto al poder de la cafeína de prolongar la latencia del sueño y reducir el tiempo total de sueño (McKim, 1991), puede provocar en los pacientes un periodo inferior de sueño y de peor calidad.

En un estudio de Ward, Whitney, Avery y Dunner (1991) se propuso un nuevo enfoque en la investigación con cafeína que relaciona la intoxicación por cafeína o el abuso de café en el entorno psiquiátrico. Los autores establecieron efectos analgésicos independientes de la cafeína, concretamente sobre el dolor de cabeza. Controlaron el consumo previo de cafeína y su efecto positivo sobre el estado de ánimo así como los efectos vasoconstrictores sobre la cefalea migrañosa, y hallaron que la cafeína tenía un efecto analgésico independiente equivalente al del acetaminofeno. Ratliff-Crain y Kane (1995) documentaron un hallazgo complementario: los sujetos informaban de consumir más cafeína 'para aliviar el dolor' (p.515).

Esto apunta la posibilidad de un potencial nuevo abuso de cafeína o tal vez un mecanismo no reconocido que puede jugar un papel en el desarrollo del abuso de cafeína o la intoxicación por cafeína. Puede que la cafeína,

como muchos otros analgésicos, actúe directa o indirectamente sobre el sistema cerebral de la recompensa. Worley, Valadez y Schenk (1994) especularon que 'la cafeína puede ser capaz de preparar el circuito de la recompensa' (p. 217) y hallaron que la cafeína era un potente y dependiente de dosis reinstaurador del comportamiento cocainómano extinguido. Este efecto preparatorio de la cafeína puede deberse a su potenciación de los efectos reforzantes de la cocaína y sugiere que la respuesta corporal al estrés, provocada por una gran dosis de cafeína (Spindel y Wurtman, 1984), puede producir niveles de endorfina-B opiáceas lo suficientemente altos como para provocar efectos intrínsecos placenteros, eufóricos o analgésicos. Winstead (1976), en un estudio con pacientes de la unidad de problemas psiquiátricos agudos, halló que los 'grandes consumidores' de café (más de cinco tazas diarias) tomaban significativamente menos medicación analgésica que los pacientes que bebían menos café. El analgésico era el agonista opiáceo propoxifeno napsilato y se suministraba al paciente cuando lo solicitaba.

Solo el 20% del grupo de gran consumo de café tomó algún analgésico, en comparación al 40% del otro grupo de pacientes. Además, solo el 3% de los primeros lo tomó frecuentemente, en comparación al 16% del grupo con bajo consumo de café.

Parece pues que la cafeína puede ser una droga de abuso (Falk, Zhang, Chen y Lau, 1994) y que su perfil de efectos es cualitativamente similar a los producidos por las anfetaminas, los opiáceos, y otros estimulantes psicomotores de noxantina y analgésicos con un elevado potencial de abuso (Goldstein, Kaiser y Warren, 1965; Mumford y Holtzman, 1990). Kuribara (1995) sugirió que 'los narcóticos callejeros con frecuencia están contaminados con cafeína, probablemente para potenciar la acción psicotrópica, incluyendo la dependencia' (p. 314). Koczapsi, Ledwidge, Paredes, Kogan y Higenbottam (1990) informaron de intoxicación por cafeína entre los pacientes ingresados del hospital Riverview:

"Era más frecuente las tardes de viernes alternos, cuando se les pagaba por sus colaboraciones en el hospital. Después del trabajo, bebían rápidamente entre 4 y 6 tazas de café en la cafetería del hospital, y después, en la

unidad hospitalaria, tomaban una mezcla de café en polvo y agua tibia. A veces también preparaban una espesa 'pasta de café' con pequeñas cantidades de agua tibia directamente en la palma de la mano, o comían puñados de granos de café secos que llevaban en los bolsillos. Los síntomas empeoraban entre las 5 y las 9 p.m. e incluían inquietud, irritabilidad, suspicacia y agitación (p.373)."

Otro factor de complicación en el paciente psiquiátrico ingresado que abusa de la cafeína hasta el grado de intoxicación es el peligro concomitante de exacerbación de la sintomatología. El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (American Psychiatric Association, 1994) lista como síntomas de la intoxicación por cafeína 'flujo del pensamiento y el habla... periodos en que el sujeto se muestra inagotable y agitación psicomotora' (p. 212); la similitud de estos síntomas con los criterios de esquizofrenia seleccionados 'lenguaje desorganizado (ej. frecuente descarrilamiento o incoherencia)' (p.285) y con los episodios maníacos 'disminución de la necesidad de dormir... más hablador de lo normal... agitación psicomotora' (p.332) es probable que ocurra en los pacientes que, con el objetivo de reducir su comportamiento a los niveles basales, reciben mayores cantidades de los fármacos psicotrópicos prescritos .

Por último, el paciente psiquiátrico esquizofrénico ingresado a menudo presenta problemas de concentración (Davidson y Neale, 1986). McGhie y Chapman (1961) citan la queja de un paciente sobre el efecto de no "poder concentrarse en la televisión porque no podía mirar a la pantalla y escuchar al mismo tiempo" (p. 105). El consumo de cafeína es probable que exacerbe la reducción de la capacidad de concentración debido a su efecto estimulante sobre la activación cortical. Por ejemplo, Giambra, Wise, Rosenberg y Jung explicaron que la activación del sistema nervioso central producida por la cafeína, aumentaba la aparición de ideas irrelevantes o de imágenes y pensamientos no relacionados con la tarea a realizar (1994, p. 215).

Schiitano y Blumenthal (1994) establecieron que la cafeína retarda la habituación del reflejo acústico de alerta y explicaron como la cafeína puede exacerbar la sintomatología de déficit atencional del esquizofrénico: "para que un

sujeto preste atención a algo, debe ser capaz de ignorar la información irrelevante. En los experimentos presentes, la cafeína interrumpió este tipo de filtro de modo que produjo una respuesta persistente a la información sensorial redundante" (p. 121). Este efecto de la cafeína claramente tiene un efecto negativo sobre la medicación del paciente, ya que se aumentan las dosis para compensar las quejas por confusión. También puede provocar sobresedación y otros efectos secundarios nocivos resultado del intento de compensar los efectos ocultos de la intoxicación por cafeína.

A la luz de los múltiples efectos negativos de la cafeína sobre el bienestar físico y psicológico, así como la evidencia de su potencial abuso, Greden (1974), De Freitas y Schwartz (1979) y muchos otros estudiosos del tema, sugirieron que, por lo menos en los pacientes en entorno psiquiátrico, el libre acceso a la cafeína es tan nocivo psicológicamente como lo sería el libre acceso a cualquier otra droga psicoactiva. Sin embargo, los problemas observados en pacientes psiquiátricos crónicos ingresados que consumen y abusan de sustancias psicoactivas no son distintos a los que afectan a la población general en Norte América. Strain y Griffiths (1995), por ejemplo, destacan la similitud entre la dependencia a la nicotina y la dependencia a la cafeína. "Ambas son sustancias legales, culturalmente integradas, que a dosis normales (típicas) no producen una marcada intoxicación" (p. 439).

Considerando los variados y extremadamente potentes efectos de la cafeína, y su uso extensivo a todas las capas sociales, quizás algún día se considere la restricción más general de su consumo como un inicio a la atención sanitaria preventiva. Ciertamente, aumentar la educación pública para ayudar al reconocimiento de que las sustancias frecuentemente consumidas y socialmente aceptables como el té, café, alcohol y tabaco contienen importantes drogas psicoactivas ayudaría al público a "distinguir entre los tipos y patrones de consumo de drogas psicoactivas que son apropiados e incluso beneficiosos, y los otros tipos y patrones que son nocivos" (Glass, 1994, p. 1065).

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed) Washington, DC: Author

ANCH, A M, BROWMAN, C P, MITLER, M M, & WALSH, J K (1998) Sleep: a scientific perspective, Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall

BARONE JJ, & ROBERTS H (1984) Human consumption of caffeine, In PB Dews (Ed), Caffeine: Perspectives from recent research, Berlin: Springer-Verlag, Pp 59-73

BRUCE M S, & LADER M (1984) Caffeine abstencion in the management of anxiety disorders, *Psychological Medicine*, 19, 211-214

CARRILLO J A, JERLING M & BERTILSSON I, (1995) Comments to Interaction between caffeine and clozapine, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15, 376-377 (Letter to the Editor)

CHRISTENSEN L, & BURROWS, R (1990) Dictary treatment of depression, *Behavior Therapy*, 21,183-193

DALBY J T & WILLIAMS R (1989) Caffeine use by psychiatric patients, *Irish Journal of Psychological Medicine*, 6, 103-105

DALESSIO D J (1994) On the safety of caffeine as an analgesic adjuvant, *Headache Quarterly, Current Treatment and Research*, 5, 125-127

DAVISON G C, & NEALE J M (1996) Abnormal psychology an experimental clinical approach, (4th ed) New York:Wiley

DE FREITAS B, & SCHWARTZ G (1979) Effects of caffeine in chronic psychiatric patients, *American Journal of Psychiatry*, 136,1337-1338

DEWS P B (1982) Caffeine, *Annual Review of Nutrition*, 2, 323-341

FALK J L, ZHANG J, CHEN R, & LAU C,E (1994) A schedule induction probe technique for evaluating abuse potential: comparison of ethanol, nicotine and caffeine, and caffeine-midazolam interaction, *Behavioral Pharmacology*, 5, 513-520

FURLONG F W (1975) Possible psychiatric significance of exessive cofee consumption, *Canadian Psychiatric Association Journal*, 20, 577-583

GIAMBRA L M, WISE K, ROSENBERG E H, & JUNG R E, Jr (1994) The influence of caffeine arousal on the frequency of task-unrelated image and thought instructions, *Imagination, Cognition and Personality*, 13,215-223

GLASS R M (1994) Caffeine dependence: what are the implications *Journal of the American Medical Association*, 272,1065-1066

GOLDSTEIN A, KAIZER S, & WARREN R (1965) Psychotropic effects of caffeine in man:II, Alertness, psychomotor coordination, and mood, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 150, 146-151

GREDEN J F (1974) Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma, *American Journal of Psychiatry*, 131, 1089-1092

HALEEM D J, YASMEEN A, HALEEM M A, & ZAFAR A (1995) 24hr withdrawal following repeated administration of caffeine attenuates brain serotonin but not tryptophan in rat brain: implications for caffeine-induced depression, *Life Sciences*, 57,285-292

HIRSCH S R (1979) Precipitation of antipsychotic drugs in interaction with coffee or tea, *Lancet*, 8152, 1130-1131, (Letter to the Editor)

HOLTZMAN S G, MANTE S, & MINNEMAN K P (1991) Role of adenosine receptors in caffeine tolerance, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 256, 62-68

HYDE, A P (1990) Response to Effects of caffeine on behavior of schizophrenic inpatients *Schizophrenia Bulletin*, 16, 371-372

KAPLAN G B, TAI N T, GREENBLATT D J, & SHADER R I (1990) Separate and combined effects of caffeine and alprazolam on motor activity and benzodiazepine receptor binding in vivo, *Psychopharmacology*, 101, 539-544

KOCZAPSKI A, PARDES J, KOGAN C, LEDWIDGE B, & HIGEN-BOTTAM J (1989) Effects of caffeine on behavior of schizophrenic inpatients, *Schizophrenia Bulletin*, 15, 339-344

KOCZAPSKI A B, LEDWIDGE B, PAREDES J, KOGAN C, & HIGEN-BOTTAM, J (1990) Multisubstance intoxication among schizophrenic inpatients: reply to Hyde, *Schizophrenia Bulletin*, 16, 373-375

KUBIRA H (1994) Modification by caffeine of the sensitization to methamphetamine and cocaine in terms of ambulation in mice, *Life Sciences*, 55, 933-940

KUBIRARA H (1995) Caffeine enhances acute stimulant effect of morphine but inhibits morphine sensitization when assessed by ambulation of mice, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 19, 313-321

MCGLHIE A, & CHAPMAN J (1961) Disorders of sttention and perception in early schizophrenia, *British Journal of Medical Psychology*, 34, 103-116

McKIM W A (1991) Drugs and behavior: an introduction to behavioral pharmacology (2nd ed) Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall

MESTER R, TOREN P, MIZRACHI I, WOLMER L, KARNI N, & WEIZMAN A (1995) Caffeine withdrawal increases lithium blood levels, *Biological Psychiatry*, 37, 348-350

MICHAELIS, M L, MICHAELIS E K & MYERS S (1979) Adenosine modulation of synaptosomal dopamine release, *Life Sciences*, 24, 2083-2092

MIKKELSEN E J (1978) Caffeine and schizophrenia, *Journal of Clinical Psychiatry*, 39, 732-736

MUMFORD G K & HOLTZMAN S G (1990) Methylxanthines elevate reinforcement threshold for electrical brain stimulation:role of adenosine receptors and phosphodiesterase inhibition, *Brain Research*, 5(28),32-38

NICHOLSON A N & STONE B M (1980) Heterocyclic amphetamine derivates and caffeine on sleep in man, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 9, 195-203

PALFAI T, & JANKIEWICZ H (1991) Drugs and human behavior, Dubuque, IA: Brown

RATLIFF-CRAIN J, & KANE J (1995) Predictors for altering caffeine consumption during stress, *Addictive Behaviors*, 20, 509-516

ROSENQUIST P B, McCALL, W V, FARAH A, & REBOUSSIN D M (1994) Effects of caffeine pretreatment on mesures of scizure impact, *Compulsive Therapy*, 10, 181-185

RUSH C R, HIGGINS S T, BICKEL W K, & HUGHES J R (1994) Acute behavioral effects of lorazepam and caffeine, alone and in combination, in humans, *Behavioral Pharmacology*, 5, 245-254

SCHICATANO E J, & BLUMENTHAL T D (1994) Caffeine delays habituation of the human acoustic startle reflex, *Psychobiology*, 22, 117-122

SEARLE G E (1994) The effects of dietary caffeine manipulation on blood caffeine, sleep and disturbed behaviour, *Journal of Intellectual Disability Research*, 38, 383-391

BIBLIOGRAFIA

- SHISLAK C M, BEUTLER L D, GAINES J A, La WALL J, & CRAGO M (1985) Patterns of caffeine use and prescribed medications in psychiatric inpatients, *Psychological Reports*, 57, 39-42
- SNYDER, S H (1984) Adenosine as a mediator of the behavioral effects of xanthines, In P B Dews (Ed) *Caffeine: perspectives from recent research*, Berlin: Springer-Verlag, Pp 129-141
- SPINDEL E R, & WURTMAN R J (1984) Neuroendocrine effects of caffeine in rat and man, In P B Dews (Ed) *Caffeine: perspectives from recent research*, Berlin: Springer-Verlag, Pp 119-128
- STAVRIC B (1988) Methylxanthines: toxicity to humans, *Findings in Chemical Toxicology*, 26, 645-662
- STILLNER V, POPKIN M K, & PIERCE C M (1978) Caffeine-induced delirium during prolonged competitive stress, *American Journal of Psychiatry*, 135,855-876
- STRAIN E C & GRIFFITHS R R (1995) Caffeine dependence: fact or fiction *Journal of the Royal Society of Medicine*, 88, 437-440
- STRAIN E C, MUMFORD G K, SILVERMAN, & GRIFFITHS R R (1994) Caffeine dependence syndrome: evidence from case histories and experimental evaluations, *Journal of the American Medical Association*, 272, 1043-1048
- VAINER J L, & CHOUINARD G (1994) Interaction between caffeine and clozapine, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 284-285, (Letter to the Editor)
- WALDECK B (1971) Some effects of caffeine aminophylline on the turnover of catecholamines in the brain, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 23, 824-830
- WARD N, WHITNEY C, AVERY D, & DUNNER D (1991) The analgesic effects of caffeine in headache, *Pain* 44, 151-155
- WINSTEAD D K (1976) Coffee consumption among psychiatric inpatients, *American Journal of Psychiatry*, 133, 1447-1450
- WORLEY C M, VALADEZ A, & SCHENEK S (1994) Reinstatement of extinguished cocaine-taking behavior by cocaine and caffeine, *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 48, 217-221